(11) EP 0 771 557 A1

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:07.05.1997 Bulletin 1997/19

(51) Int Cl.6: **A61K 7/48**, A61K 7/06

(21) Numéro de dépôt: 96401907.9

(22) Date de dépôt: 05.09.1996

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorité: 19.09.1995 FR 9510978

(71) Demandeur: L'OREAL 75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:

• Fanchon, Chantal 75015 Paris (FR)

Gagnebien, Didier
 92320 Chatillon (FR)

Cantin, Hervé
 91420 Morangis (FR)

 (74) Mandataire: Lhoste, Catherine L'OREAL,
 D.P.I.,
 90 rue du Général Roguet
 92583 Clichy Cédex (FR)

- (54) Utilisation de l'acide ascorbique comme actif pour le traitement de la séborrhée dans une composition cosmétique et/ou dermatologique
- (57) La présente invention a pour objet l'utilisation de l'acide ascorbique dans une composition cosmétique

ou dermatologique, pour traiter la séborrhée et les dermatoses qui lui sont associées, notamment l'acné.

EP 0 771 557 A1

Description

La présente invention a pour objet l'utilisation de l'acide ascorbique comme actif pour traiter la séborrhée et les dermatoses qui lui sont associées, notamment l'acné.

La séborrhée ou hypersécrétion sébacée est à l'origine des troubles cutanés que sont la peau grasse et le cuir chevelu gras, désordres esthétiques qui peuvent devenir le lit d'affections dermatologiques comme l'acné et la dermite séborrhéique.

L'acné est l'une des maladies affectant le plus souvent, et à des degrés divers, la population juvénile entre 15 et 30 ans. L'acné est essentiellement la conséquence de deux phénomènes intriqués: l'hypersécrétion sébacée et la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé, dont les conséquences sont l'obstruction du follicule pilosébacé et la formation de lésions rétentionnelles ou comédons. Les comédons, par suite de la prolifération microbienne, peuvent évoluer en lésions inflammatoires, papules et pustules. L'acné se manifeste fréquemment au moment de la puberté, mais peut se poursuivre aussi à l'âge adulte et notamment chez les femmes pour des causes hormonales.

L'acné dû à l'hypersécrétion sébacée et à la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé est une affection différente de ce que l'on appelle l'acné de Majorque (en Anglais «Mallorca acne») ou acne aestivalis, qui est une photodermatose induite par le soleil et causée par une hypersensibilité de la peau à la lumière et non à une hypersé-

La dermite séborrhéique est associée à la prolifération de levures du genre Pityrosporum sur le substrat que constitue pour elles le sébum.

Dans le cas de l'acné comme dans celui de la dermite séborrhéique, la régulation du flux sébacé supprime la cause initiale, c'est-à-dire la présence excessive de sébum, et traite par voie de conséquence la dermatose.

C'est ce que l'on observe avec l'isotrétino ne dont l'administration par voie orale induit un assèchement des follicules sébacés et conduit à la disparition des symptômes.

Mais l'utilisation de l'isotrétinoïne n'est pas dénuée d'effets secondaires sérieux et reste de ce fait réservée au traitement des acnés sévères, invalidantes. Les traitements de la séborrhée par voie topique se sont avérés jusqu'à présent peu efficaces et on pallie fréquemment ce manque d'efficacité par des traitements par voie systémique, notamment avec l'isotrétinoïne ou des anti-androgènes.

On constate donc que subsiste le besoin d'actifs topiques ayant un effet sur l'hypersécrétion sébacée et par voie de conséquence sur les dermatoses qui lui sont associées.

C'est ce qu'apporte la présente invention.

La demanderesse a découvert que l'acide ascorbique (ou vitamine C) présentait des propriétés anti-séborrhéiques et pouvait donc être utilisé dans une composition cosmétique ou dermatologique en tant qu'actif pour lutter contre la séborrhée de la peau ou du cuir chevelu, et contre les dermatoses qui peuvent en découler comme l'acné et la dermite

On sait que l'acide ascorbique est déjà utilisé dans les compositions topiques car il a un effet bénéfique sur la peau. En particulier, il stimule la synthèse du tissu conjonctif et notamment du collagène, renforce les défenses du tissu cutané contre les agressions extérieures telles que les rayonnements ultraviolets et la pollution, compense la déficience en vitamine E de la peau, dépigmente la peau et possède une fonction anti-radicaux libres. Toutefois, son utilisation pour traiter la séborrhée n'a jamais été décrite.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de l'acide ascorbique sous forme libre, estérifiée ou éthérifiée, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme actif pour traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu, et les dermatoses associées à la séborrhée.

La dermatose associée à la séborrhée peut notamment être l'acné.

Aussi, la présente invention a encore pour objet l'utilisation de l'acide ascorbique sous forme libre, estérifiée ou éthérifiée, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme actif pour traiter l'acné dû à l'hypersécrétion sébacée et/ou à la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé.

La présente invention a aussi pour objet un procédé de traitement cosmétique et/ou dermatologique de la séborrhée et des dermatoses associées à la séborrhée, consistant à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition contenant l'acide ascorbique comme seul agent de traitement de la séborrhée, et plus particulièrement une composition telle que décrite par la présente invention.

La présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique de l'acné dû à l'hypersécrétion sébacée et/ou à la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé, consistant à appliquer sur la peau une composition contenant de l'acide ascorbique comme seul agent de traitement de la séborrhée.

La composition contenant l'acide ascorbique a de préférence un pH allant de 2 à 5, et plus particulièrement un pH d'environ 4. L'acide ascorbique peut être utilisé tel quel ou sous une forme stabilisée, par exemple sous la forme d'un dérivé, ou sous forme de poudre.

Selon une forme de réalisation de l'invention, la composition se présente sous forme d'un support et d'un solide distincts, destinés à être mélangés extemporanément, le solide consistant essentiellement en de l'acide ascorbique

2

10

15

20

25

30

35

40

45

50

pulvérulent. Un tel agencement est décrit par exemple dans la demande FR-94-03982, déposée par la demanderesse.

Les dérivés utilisables sont par exemple ceux obtenus par blocage du site hydroxyle, notamment par estérification ou éthérification avec, par exemple, des composés phosphatés, sulfatés ou alkylés. Il peut s'agir notamment de l'ascorbylphosphate de magnésium, de la vitamine C glycosylée, de l'acétate d'ascorbyle et du palmitate d'ascorbyle.

L'acide ascorbique est utilisé, selon la présente invention, en une quantité allant de préférence de 1 à 20 % en poids et encore plus préférentiellement de 3 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes appropriées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou huileux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), de suspensions ou d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème, gel, de microémulsions, ou encore de microcapsules, de microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles bien connues de l'homme de l'art du domaine.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre les adjuvants classiquement mis en oeuvre dans les domaines considérés comme les corps gras, les solvants organiques, les épaississants, les adoucissants, les antioxydants, les opacifiants, les stabilisants, les agents anti-mousse, les parfums, les émulsionnants ioniques ou non, les charges, les séquestrants, les colorants ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique. L'émulsionnant et éventuellement le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide de beurre de karité), les huiles animales, les huiles de synthèse (huile de purcellin, polyisobutène hydrogénée), les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras, des cires.

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyol, tels que les esters gras de sorbitol, comme le tristéarate de sorbitan vendu sous la dénomination de Span 65 par la société ICI, ou aussi les esters gras de glycérol tels que le monostéarate de glycérol, ou encore les esters de PEG tels que le stéarate de PEG-40 vendu sous la dénomination de Myrj 52 par la société ICI. Il peut s'agir aussi d'émulsionnants siliconés tels que le cétyl diméthicone copolyol vendu sous la dénomination d'Abil EM90 par la société Goldschmidt.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les poly(méth)acrylates de glycéryle tels que le produit vendu sous la dénomination de Norgel par la société Guardian, les polyacrylamides et notamment le mélange de polyacrylamide, C13-14-lsoparaffine et Laureth-7, vendu sous la dénomination de Sepigel 305 par la société Seppic, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre aussi des actifs, hydrophiles ou lipophiles, et notamment les actifs susceptibles de compléter l'effet de l'acide ascorbique dans le traitement de la séborrhée et des dermatoses associées, et notamment de l'acné. Il peut s'agir par exemple d'agents anti-inflammatoires tels que le peroxyde de benzoyle, d'antibiotiques, d'agents antiseptiques tels que l'octopirox ou d'actifs kératolytiques tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les alpha-hydroxyacides, l'acide rétinoïque et ses dérivés, le rétinol et ses dérivés.

Par ailleurs, comme actifs hydrophiles, on peut utiliser par exemple les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols (glycérine, propylène glycol), l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon, les extraits bactériens ou végétaux, notamment d'Aloe Vera, les agents hydratants.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser par exemple le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter aucunement la portée. Les pourcentages sont donnés en poids.

Exemple 1 : Crème sous forme d'émulsion huile-dans-eau

Phase huileuse:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

- Abil EM90 (émulsionnant) 3 %
- Silicone volatile 12 %

- Huile de purcellin 3 %Gel de bentone 5 %
- Fraction liquide de beurre de karité 2 %
- 5 Phase aqueuse:
 - Sel de sodium de l'EDTA (séquestrant) 0,1 %
 - Acide ascorbique 5 %
 - Eau qsp 100 %

10

15

20

Le procédé de préparation de l'émulsion consiste à préparer la phase grasse et à l'introduire dans la phase aqueuse sous agitation.

La crème obtenue convient pour le traitement de la dermite séborrhéique, en application une à deux fois par jour sur le visage.

Exemple 2: Gel

- Polyacrylate de glycéryle (Norgel) 29,5 %
- Polyacrylamide/C13-14 Isoparaffine/laureth-7 (Sepigel 305)
- Huile de silicone 10 %
 - Acide ascorbique 5 %
 - Sel de sodium de l'EDTA (séquestrant)
 0,1 %
 - Conservateur 0,4 %
 - Eau qsp 100 %

25

35

55

Le procédé de préparation du gel consiste à mélanger dans l'eau le polyacrylate de glycéryle, le Sepigel 305, le séquestrant et l'acide ascorbique, puis à introduire sous agitation l'huile de silicone.

Le gel obtenu convient pour le traitement de la peau grasse, par application sur le visage une ou deux fois par jour.

30 Exemple 3 : Crème sous forme d'émulsion H/E

Phase huileuse:

- Span 65 0,9 %
- Monostéarate de glycéryle 3 %
- Polyisobutène hydrogénée 6 %
- Huile de silicone volatile 7 %
- Stéarate de PEG-41 (Myrj 52) 2 %
- 40 Phase aqueuse:
 - Polyacrylamide/C13-14 Isoparaffine/laureth-7 (Sepigel 305) 0,9 %

- Sel de sodium de l'EDTA (séquestrant) 0,05 %
- Conservateur 0,5 %
- Glycérine 3 %
- Acide ascorbique 8 %
- Eau qsp 100 %

Le procédé de préparation de l'émulsion consiste à disperser la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation à l'homogénéisateur.

La crème obtenue convient pour le traitement de l'acné par application une à deux fois par jour sur le visage.

Le test ci-dessous met en évidence l'effet anti-séborrhéique de l'acide ascorbique. Le gel utilisé pour ce test avait la composition suivante (pH=4) :

- Acide ascorbique 5 %

Sel de sodium de l'EDTA (séquestrant)
 Extrait glycolique de feuilles d'hamamélis
 0,1 %
 0,47 %

Hydroxyde de sodium 0,83 %
Acide citrique, 1 H₂O 1,24 %

- Carraghénane (gélifiant) 1,26 %

Chlorure de guar hydroxypropyl tri-méthylammonium (gélifiant) 0,47 %

Polymère acrylique dans eau/glycérine à 1 % (gélifiant)
 28,5 %

- Isoprène glycol 4,75 %

- Conservateur 0,48 %

- Eau qsp 100 %

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Le test a été réalisé sur 3 groupes comportant chacun 20 volontaires des deux sexes (60 sujets au total), âgés de 18 à 25 ans. Un groupe de 20 volontaires a appliqué le gel contenant l'acide acorbique sur tout le visage deux fois par jour (matin et soir) pendant deux mois et les deux autres groupes ont appliqué de la même manière des gels placebo, l'un de pH 3, l'autre de pH neutre.

On a évalué la sécrétion sébacée au début de l'expérience (T0), après 6 semaines de traitement (T6) et après 8 semaines de traitement (T8) par «sébutapes» et par évaluation subjective. Certains volontaires ayant abandonné le traitement, le test a été réalisé sur 18 personnes pour le gel contenant l'acide acorbique et 19 personnes pour le gel de pH neutre.

Les «sébutapes» sont des patchs collecteurs de sébum, permettant de suivre et de quantifier *in vivo* l'activité des glandes sébacées et leur sécrétion. Ils sont constitués d'un film de polymère poreux, recouvert d'un film adhésif qui permet un contact intime entre la peau et le patch. A l'embouchure de chaque follicule sébacé, les lipides sécrétés vont traverser le film adhésif et remplir les micropores du film polymère. Ils vont ainsi provoquer l'apparition de taches translucides contrastant avec le film blanc. L'activité sébacée est déterminée par évaluation du nombre de taches qui correspond au nombre de glandes sébacées, selon un score de 0 à 4, 0 étant le score quand le nombre de taches est quasiment nul et 4 étant le score quand le nombre de taches est très important. Cette technique permet d'évaluer l'action antiséborrhéique d'un produit.

Le test au «sébutape» est réalisé selon le protocole suivant : on nettoie le front à l'alcool à 70°, puis on tamponne et sèche et on applique le «sébutape». On laisse 20 minutes et on retire ensuite le «sébutape» dont on détermine alors le score.

Le tableau ci-dessous donne le nombre de personnes pour chaque score entre 0 et 4 :

	Gelàl'a	acide asc	orbique	Gel de pH 3			Gel de pH neutre		
Scores	ТО	T6	T8	TO	T6	T8	TO	T6	T8
0			1						
1		9	9		6	5		8	7
2	11	6	5	10	9	12	14	8	11
3	6	3	3	10	4	3	5	3	1
4	1								

L'analyse de la fréquence des scores (test de Friedman) a mis en évidence une diminution significative de la production de sébacée dès 6 semaines par rapport à T0 pour le gel à l'acide ascorbique et pour le gel à pH 3, les résultats étant significativement meilleurs pour le gel à la vitamine C (Score de 0 et 1 pour 10 personnes ayant utilisé le gel à l'acide ascorbique contre seulement 5 personnes ayant utilisé le gel à pH 3).

Par ailleurs, les volontaires du test ont fait une évaluation subjective de leur peau après application des gels, sur une échelle de 9 points allant du « très gras » au « peu gras ». Le tableau ci-dessous rend compte du score moyen obtenu pour les volontaires de chaque groupe et de la différence entre le score à T0 et le score à T6 ou T8:

Gel	T0	T6	T0 - T6 (%)	T8	T0 - T8 (%)
Gel à l'acide ascorbique	6,3	4,6	- 27 %	3,9	- 38 %
Gel de pH 3	5,7	5,1	- 10,5 %	4	- 30 %
Gel de pH neutre	5,95	5,42	- 9 %	5,05	- 15 %

55

Ces résultats montrent que l'application du gel contenant de l'acide ascorbique entraîne une diminution significative de la peau grasse dès 6 semaines par rapport à T0.

5 Revendications

10

20

30

35

40

50

- Utilisation de l'acide ascorbique sous forme libre, estérifiée ou éthérifiée, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme actif pour traiter la séborrhée de la peau et/ou du cuir chevelu, et les dermatoses associées à la séborrhée.
- 2. Utilisation de l'acide ascorbique sous forme libre, estérifiée ou éthérifiée, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme actif pour traiter l'acné dû à l'hypersécrétion sébacée et/ou à la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition a un pH allant de 2 à 5.
 - 4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la composition a un pH de 4.
 - Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide ascorbique est sous forme libre.
 - **6.** Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide ascorbique est mis en oeuvre en une quantité allant de 1 à 20 % en poids de la composition.
- 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide ascorbique est mis en oeuvre en une quantité allant de 3 à 10 % en poids de la composition.
 - 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est une solution aqueuse, huileuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans-eau, une microémulsion, un gel aqueux, un gel huileux, un gel anhydre, un sérum, une dispersion de vésicules.
 - 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend au moins un adjuvant lipophile ou hydrophile choisi parmi les conservateurs, les antioxydants, les agents chélateurs, les parfums, les charges, les filtres, les séquestrants, les huiles essentielles, les matières colorantes, les actifs hydrophiles ou lipophiles, et les vésicules lipidiques.
 - 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la composition se présente sous forme d'un support et d'un solide distincts, destinés à être mélangés extemporanément, le solide consistant essentiellement en de l'acide ascorbique pulvérulent.
 - 11. Procédé de traitement cosmétique de la séborrhée et des dermatoses associées à la séborrhée, consistant à appliquer sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition contenant de l'acide ascorbique comme seul agent de traitement de la séborrhée.
- 45 12. Procédé de traitement cosmétique de l'acné dû à l'hypersécrétion sébacée et/ou à la perturbation de la kératinisation du follicule pilosébacé, consistant à appliquer sur la peau une composition contenant de l'acide ascorbique comme seul agent de traitement de la séborrhée.



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

EP 96 40 1907

		RES COMME PERTINEN	T	
atégorie	Citation du document avec in des parties perti	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)	
P,X	1995	MEDICA AG) 7 Décembre	1,2,5-9, 11,12	A61K7/48 A61K7/06
	* le document en ent	:1er *		
X	EP 0 667 145 A (L'OF * le document en ent		1-12	
X	DE 43 28 871 A (BEIE	RSDORF AG) 2 Mars 1995	1,2,5-9, 11,12	
	* le document en ent	ier *		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, 25 Juillet 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 42747,	vol. 121, no. 4,	1,2,5-9, 11,12	
	XP002005997 & CN 1 080 181 A (SI HOSPITAL OF HENAN PE BUREAU) 5 Janvier 19 * abrégé *	TROLEUM PROSPECTING		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, 20 Août 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 65292, XP002005998 & JP 02 049 714 A (S		1,2,6-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K
,	Février 1990 * abrégé *			
х	FR 2 477 871 A (GRATADOUR)			
	* le document en ent	ier *	11,12	
х	DE 43 05 460 A (SCHELLER A.)			
	* le document en ent	ier *	11,12	
		-/		
Le pro	sent rapport a été établi pour tout	es les revendications		
I	ien de la recherche	Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
	LA HAYE	28 Janvier 1997		ckuyt, P
X : part Y : part autr	CATEGORIE DES DOCUMENTS CI iculièrement pertinent à lui seul iculièrement pertinent en combinaison e document de la même catégorie tre-plan technologique	E : document de brev date de dépôt ou D : cité dans la dema L : cité pour d'autres	et antérieur, ma après cette date inde raisons	



RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE Numero de la demande

EP 96 40 1907

atégorie	Citation du document avec indication, des parties pertinentes	en cas de besoin,	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
(DE 35 14 724 A (JEREB A.)		1,2,5,6, 8,9,11, 12	
	* le document en entier *			
	EP 0 447 318 A (L'OREAL) * le document en entier *		1-12	
	EP 0 202 621 A (JOHNSON & Novembre 1986 * Te document er entier *	SON INC.) 26	1-12	
	EP 0 599 819 A (VAN SCOTT * le document en entier *	EUGENE)	1-12	
	EP 0 280 606 A (L'OREAL) * le document en entier *		1-12	
				DOMAINES TECHNIQUE RECHERCHES (Int.Cl.6)
}				
Le pré	sent rapport a été établi pour toutes les reve	ndications		
		l'achèvement de la recherche	<u> </u>	Examinateur
		28 Janvier 1997	l l	kuyt, P
X : parti Y : parti autre	ATEGORIE DES DOCUMENTS CITES culièrement pertinent à lui seul culièrement pertinent en combinaison avec un e document de la même catégorie re-plan technologique	T : théorie ou princip E : document de brev date de dépôt au D : cité dans la dem L : cité pour d'autres	e à la base de l'invet antérieur, mais après cette date unde	vention

EPO FORM 1503 03.42 (POICO2)